

(19) Japanese Patent Office (JP)

(12) Official Gazette for Unexamined Patents (A)

(11) Kokai Patent No. 62[1987]-77,3<sup>3</sup>~~7~~5

(43) Kokai Date: April 9, 1987

(51) Int. Cl. <sup>4</sup>	Identification Symbols:	Internal File No.:
A61K 47/00	332	C-6742-4C
// A61K 9/22		6742-4C

Request for Examination: Not Requested

Number of Inventions: 1

(Total of 6 Pages)

---

Title of the Invention: Gel layer-forming, sustained-release pharmaceutical preparation

(21) Application No.: 60[1985]-216,800

(22) Filing Date: September 30, 1985

(72) Inventor: Yoshio Ueda  
1-3-5-204, Mikagenaka-cho, Higashinada-ku, Kobe-shi

(72) Inventor: Arihisa Kimura  
2-13-1-408, Minami Hibarigaoka, Takarazuka-shi

(72) Inventor: Hiroshi Kawano  
1-10-39 Oike, Ibaraki-shi

(71) Applicant: Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.  
3, Doshomachi 4 chome, Higashi-ku, Osaka-shi

(74) Agent: Taka Aoki, Patent Attorney

## Specification

### 1. Title of the Invention

Gel Layer-Forming, Sustained-Release Pharmaceutical Preparation

### 2. Scope of Patent Claim

A gel layer-forming, sustained-release pharmaceutical preparation, characterized in that it comprises a basic drug and carboxyvinyl polymer, or an acidic drug and a salt of a carboxyvinyl polymer.

### 3. Detailed Description of the Invention

#### [Industrial Field of Use]

The present invention relates to a gel layer-forming, sustained-release pharmaceutical preparation comprising a drug and a carboxyvinyl polymer or salt thereof. By means of sustained-release pharmaceutical preparations, it is possible to retain the effect of a drug for long periods of time, and these preparations are used in the field of pharmaceutical drug production for the purpose of preventing adverse reactions and reducing the frequency of drug administration to patients by controlling the maximum blood concentration.

#### [Prior Art and Problems to be Solved by the Invention]

Sustained-release pharmaceutical preparations that use substances that are insoluble in water, such as wax, are currently available. However, even if a sustained-release elution pattern is obtained by *in vitro* elution tests, when these preparations are

actually administered, there are problems with their rate of gastrointestinal migration, and the like, and therefore, satisfactory results are not realized because the drug cannot stay for long at the site of absorption. Moreover, pharmaceutically, a variety of additives are often necessary in order to control drug elution and therefore, there are problems in that drugs that are administered in large doses are of large size, making them difficult to swallow, and the like

[Means for solving problems]

As a result of performing intense research for the purpose of successfully dealing with the above-mentioned problems, the inventors completed the present invention upon discovering that the carboxyvinyl polymer of tablets obtained by tableting a basic drug and a carboxyvinyl polymer is neutralized by the basic drug to form a gel layer, while the carboxyvinyl polymer of tablets obtained by tableting an acidic drug and a carboxyvinyl polymer forms a gel layer in the presence of water, and in both cases, the elution of the drug can be controlled and the gastrointestinal migration of the drug can be prolonged by mucosal adhesion of the gel so that blood concentrations can be maintained without a reduction in the amount of drug that is absorbed.

Emorfazone, carbamazepine, benhepazone, mepirizole, lifeline, oxyphenbutazone, ketophenylbutazone, phenylbutazone, isopropylantipyrine, thiamide, benzydamine, tinoridine, meprobamate, hydroxyzine, carbipramine, obipramole, chlorprothixene, chlopenthixol, zotepin, caffeine, pindolole, 3,4-dihydro-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-ethyl-3-methyl-4-(2,4,8-trimethylphenylimine)-2(1H)-pyrimidinone (refer to the Examples), reserpine, resinamine, deselpidine,

methoselpidine, mebutamate, rapterol, dipyridamole, nifedipine, imolamine, nicardipine, diltiazem, theophylline, sulpiride, cimetidine, ranitidine, methoclopramide, antibiotic preparations (for instance, tetracycline), and the like are cited as examples of basic drugs that can be used in the present invention, while tranilast, antibiotic preparations [for instance, penicillins, cephalosporins {for instance, 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamide]-3-vinyl-3-cefem-4-carboxylate} (refer to the Examples), and the like are cited as examples of acidic drugs that can be used in the present invention.

The carboxyvinyl polymer that is used here is a water-soluble polymer having many carboxy groups. A primary example is acrylic acid copolymers, such as Carbopol (brand name, B. F. Goodrich) and Hibiswako (brand name, Wako Junyaku Co., Ltd.)

Moreover, the salt of a carboxyvinyl polymer is obtained by reacting a base (for instance, sodium hydroxide, potassium hydroxide, ammonia, alkanolamine, or basic amino acid) with a carboxyvinyl polymer to form a salt.

The gel layer-forming, sustained-release pharmaceutical preparation of the present invention can be made by mixing a drug, a carboxyvinyl polymer or salt thereof, and an ordinary lubricant (for instance, magnesium stearate) and tableting by conventional methods, by making the mixture into slag, crushing and sifting, and then tableting by conventional methods, or by introducing the mixture into capsules, and the like.

The composition ratio of the carboxyvinyl polymer or salt thereof in the gel layer-forming, sustained-release pharmaceutical preparation of the present invention is usually 1 to 80%, but it is not limited to this ratio and can be determined as needed based on the dose of the drug that will be used, the desired retention time, and the like.

However, in general, the elution of a drug from a pharmaceutical preparation can be delayed by increasing the composition ratio of carboxyvinyl polymer or salt thereof.

The gel layer-forming, sustained-release pharmaceutical preparation of the present invention can be formulated from a drug, a carboxyvinyl polymer or salt thereof, and a small amount of lubricant, and therefore, the production method is simple when compared to methods for conventional sustained-release pharmaceutical preparations. Moreover, there is an advantage in that a sustained-release pharmaceutical preparation of small size can be made, even if the dose of the drug is large. The gel layer-forming pharmaceutical preparation of the present invention can also be formulated by adding fillers to the above-mentioned components (for instance, lactose, sucrose, mannitol, and various types of starches), as well as binders (for instance, hydroxypropylmethylcellulose and dextrin), disintegrators (hydroxypropylcellulose with a low degree of substitution, carboxymethylcellulose sodium, and the like), sugar coating agents, film coating agents, and the like.

If the drug that is used is very slightly soluble and it is concluded that absorption in the blood would be insufficient if it is used as is, the drug can be pre-introduced into a freely soluble solid, and the like.

This solid is produced, for instance, by uniformly dispersing the drug in a water-soluble polymer (for instance, hydroxypropylmethylcellulose).

#### [Examples]

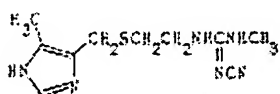
The present invention will now be described with examples.

The chemical name and structural formula of the primary drugs used in the examples are given below:

1) Name in examples

Generic name: cimetidine (anti-ulcer drug)

Structural formula:



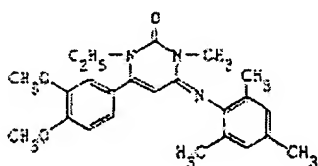
2) Name in examples

Pyrimidine A (cardiotonic)

Chemical name:

3,4-dihydro-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-ethyl-3-methyl-4-(2,4,6-trimethylphenylimino)-2(1H)-pyrimidinone

Structural formula:



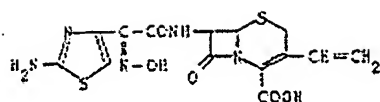
3) Name in examples:

Cephalosporin A (antibiotic)

Chemical name:

7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamide]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylate

Structural formula:



### Example 1

Cimetidine (5 g), Carbopol 940 (2.5 g), and magnesium stearate (0.0375 g) were mixed and tableted by conventional methods. They were then pulverized into particles that would pass through a 42-mesh sieve.

Five grams of the particles that were made in this way were measured out and re-tableted to obtain tablets.

These tablets had the following composition per tablet:

Cimetidine	200 mg
Carbopol 940	100 mg
Magnesium stearate	1.5 mg
<hr/>	
	301.5 mg

### Example 2

Five grams of cimetidine, 0.625 g of Carbopol 940, 1.875 g of corn starch, and 0.0375 g of magnesium stearate were mixed and tableted by conventional methods. They were then pulverized into particles that would pass through a 42-mesh sieve.

Five grams of the particles that were made in this way were measured out and re-tableted to obtain tablets.

These tablets had the following composition per tablet:

Cimetidine	200 mg
Carbopol 940	25 mg

Corn starch	75 mg
Magnesium stearate	1.5 mg
<hr/>	
	301.5 mg

### Example 3

Tablets having the following composition were obtained as in Example 2.

Cimetidine	200 mg
Carbopol 940	10 mg
Corn starch	90 mg
Magnesium stearate	1.5 mg
<hr/>	
	301.5 mg

### Example 4

Two grams of pyrimidine A were dissolved in 40 g of ethanol and then 10 g of hydroxypropylmethylcellulose were added to this solution and kneaded. This kneaded product was vacuum dried for 12 hours at 50°C and then pulverized.

Six grams of the pyrimidine A-containing solid particles produced in this way were measured out, 1.5 g of Carbopol 940, 1 g of corn starch, and 0.05 g of magnesium stearate were mixed, and then tablets were obtained by conventional methods.

These tablets had the following composition per tablet:

Pyrimidine A	10 mg
Carbopol 940	15 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	50 mg
Corn starch	10 mg



Magnesium stearate	0.5 mg
<hr/>	
	85.5 mg

#### Example 5

After dissolving 2.4 g of sodium hydroxide in 19.2 g of methanol, 6 g of Carbopol 940 were added and dispersed. The product was filtered and vacuum dried overnight to obtain particles that would pass through a 42 mesh sieve.

Next, 5.065 g of cephalosporin A and 0.1 g of magnesium stearate were mixed with 3.5 g of the Carbopol 940 sodium granules that had been made in this way. The mixture was tableted by conventional methods to obtain tablets.

These tablets had the following composition per tablet.

Cephalosporin A	101.3 mg
(content 98.7%)	(100 mg titer)
Carbopol 940 sodium	70 mg
Magnesium stearate	2 mg
<hr/>	
	173.3 mg

#### [Results of the Invention]

The typical results of tests are cited below in order to display the effect of the present invention.

Sample tablet A: Tablets obtained by above-mentioned Example 1 (containing 200 mg of cimetidine per tablet)

Sample tablet B: Tablets obtained by above-mentioned Example 2 (containing 200 mg of cimetidine per tablet)

Sample tablet C: Tablets obtained by above-mentioned Example 3 (containing 200 mg of cimetidine per tablet)

Sample tablet D: Tablets obtained by above-mentioned Example 4 (containing 10 mg of pyrimidine A per tablet)

Sample tablet E: Tablets obtained by above-mentioned Example 5 (containing 100 mg titer of cephalosporin A per tablet)

Control tablets: Described later (containing 200 mg of cimetidine per tablet)

#### Elution Tests

Test method

Dilution test method: Paddle method, 10th Revised Edition of the Pharmacopeia of Japan (Fluid No. 2, 900 ml, 37°C, 100 rpm)

#### Test results

The results of elution tests are shown in Table 1.

Table 1.

	Elution (%)			
	0.25 hr	0.5 hr	1 hr	2 hr
Sample tablet A	4.5	6.0	10.8	18.1
Sample tablet B	5.3	8.4	15.9	27.0
Sample tablet C	6.1	10.5	19.7	35.5
Control tablet	100.0	-	-	-

Elution (%)				
3 hr	4 hr	6 hr	8 hr	10 hr
25.7	31.2	44.0	57.4	71.4
36.3	46.9	64.2	80.5	94.2
50.4	67.5	102.6	101.8	-
-	-	-	-	-

### Absorption and Excretion Tests

#### Test 1

Male beagles in groups of five animals that had been fasted overnight were orally administered one of the above-mentioned sample tablet A or a control tablet whose composition is shown below (containing 200 mg of cimetidine) together with 30 ml of water. Blood was collected over time and the cimetidine concentration in whole blood was determined by liquid chromatography.

#### Composition of control tablets

Cimetidine	200 mg
Carboxymethylcellulose sodium	10 mg
Polyvinylpyrrolidone	6.7 mg
Corn starch	7.3 mg
Crystalline cellulose	54 mg
Magnesium stearate	1.5 mg
Sodium laurate	0.5 mg
Hydroxypropylmethylcellulose 2910	4.4 mg
Macrogol 6000	0.6 mg
<hr/>	
	287 mg

#### Test Results

The whole blood concentration of cimetidine at each time point and the area under the curve (AUC) are shown as the mean  $\pm$  standard deviation of five beagles in Table 2.

Table 2.

	Whole blood concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	0.25 hr	0.5 hr	1 hr	1.5 hr
Sample tablet A	-	0.9 $\pm 0.1$	1.8 $\pm 0.2$	-
Control tablet	4.5 $\pm 2.2$	10.2 $\pm 2.0$	11.0 $\pm 0.6$	9.0 $\pm 0.6$

Whole blood concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )						
2 hr	4 hr	6 hr	8 hr	10 hr	12 hr	24 hr
2.5 $\pm 0.3$	2.9 $\pm 0.4$	2.9 $\pm 0.7$	2.4 $\pm 0.7$	1.6 $\pm 0.3$	0.9 $\pm 0.3$	0.1 $\pm 0.1$
7.4 $\pm 0.4$	3.2 $\pm 0.2$	1.4 $\pm 0.2$	-	-	-	-

AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{hr}$ )
32.2 $\pm 5.8$
32.0 $\pm 2.3$

Test 2

The above-mentioned sample tablet D or the control aqueous solution A shown below (both containing 10 mg of pyrimidine A) was orally administered to male beagles that had been fasted overnight. Blood was collected over time and the concentration of pyrimidine A in the blood was determined by high-performance liquid chromatography. It should be noted that sample tablet D was administered together with 30 ml of water. Moreover, three beagles were administered the sample tablet D and six beagles were administered the control aqueous solution A.

(Preparation of control aqueous solution A)

After dissolving 100 mg of pyrimidine A in 0.1 N hydrochloric acid, the solution was brought to 100 ml with distilled water.

### Test results

The blood concentration of pyrimidine at each time point and the AUC are shown as the mean  $\pm$  standard deviation for the three beagles administered the sample tablet D and for the six beagles administered the control aqueous solution A.

Table 3.

	Serum concentration (ng/ml)				
	0.25 hr	0.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr
Sample tablet D	32 $\pm 11$	41 $\pm 15$	54 $\pm 8$	93 $\pm 15$	136 $\pm 2$
Control aqueous solution A	524 $\pm 63$	440 $\pm 115$	182 $\pm 58$	52 $\pm 12$	-

Serum concentration (ng/ml)					AUC (ng · ml <sup>-1</sup> · hr)
4 hr	6 hr	8 hr	10 hr	12 hr	
88 $\pm 21$	44 $\pm 12$	33 $\pm 7$	28 $\pm 4$	29 $\pm 1$	665 $\pm 56$
38 $\pm 10$	18 $\pm 10$	-	-	-	604 $\pm 96$

### Test 3

Male beagles in groups of four that had been fasted overnight were orally administered the above-mentioned sample tablet E or the control aqueous solution B shown below (both containing 100 mg potency of cephalosporin A). Blood was collected over time and the blood concentration of cephalosporin A was determined by high-performance liquid chromatography. It should be noted that tablet E was administered together with 30 ml of water.

(Preparation of control aqueous solution B)

After dissolving 500 mg potency of cephalosporin A in a small amount of aqueous 2% sodium bicarbonate solution, the solution was brought to 50 ml with distilled water.

### Test results

The serum concentration of cephalosporin A at each time point and the AUC are shown as the mean  $\pm$  standard deviation for four beagles in Table 4.

Table 4.

	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	0.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr
Sample tablet E	0.9 $\pm 0.5$	2.2 $\pm 0.9$	4.6 $\pm 1.6$	8.1 $\pm 2.7$	13.5 $\pm 3.6$
Control aqueous solution B	3.6 $\pm 1.6$	13.3 $\pm 3.3$	21.7 $\pm 3.3$	23.0 $\pm 4.0$	20.2 $\pm 3.4$

Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )				AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{hr}$ )
6 hr	8 hr	10 hr	24 hr	
15.7 $\pm 3.1$	12.7 $\pm 2.2$	9.9 $\pm 2.4$	1.7 $\pm 0.6$	182.6 $\pm 34.2$
15.0 $\pm 3.0$	9.1 $\pm 2.1$	6.9 $\pm 1.8$	1.0 $\pm 0.3$	196.7 $\pm 40.6$

It is clear from the elution tests that the gel layer-forming, sustained-release pharmaceutical preparation of the present invention can gradually elute the drug at a constant rate and the elution rate can be changed as needed by changing the amount of Carbopol 940.

Moreover, it is clear from the results of absorption and excretion tests that the gel layer-forming, sustained-release pharmaceutical preparation of the present invention can maintain a drug blood concentration for a long period of time without a reduction in

the amount of drug that is absorbed when compared to the administration of ordinary tablets and aqueous solutions.

As previously described, the gel layer-forming, sustained-release pharmaceutical preparation of the present invention has various excellent results and solves the various problems of the prior art.

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-77335

⑬ Int. Cl.

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)4月9日

A 61 K 47/00  
// A 61 K 9/22

3 3 2

C-6742-4C  
6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑮ 発明の名称 ゲル層形成型徐放性製剤

⑯ 特 願 昭60-216800

⑰ 出 願 昭60(1985)9月30日

⑱ 発 明 者 上 田 芳 雄 神戸市東灘区御影中町1-3-5-204  
⑲ 発 明 者 木 村 在 久 宝塚市南ひばりが丘2-13-1-408  
⑳ 発 明 者 河 野 裕 茨木市大池1-10-39  
㉑ 出 願 人 藤沢薬品工業株式会社 大阪市東区道修町4丁目3番地  
㉒ 代 理 人 弁理士 青 木 高

明 細 書

1. 発明の名称

ゲル層形成型徐放性製剤

2. 特許請求の範囲

塩基性薬物とカルボキシビニルポリマー、または酸性薬物とカルボキシビニルポリマーの塩類を含有することを特徴とするゲル層形成型徐放性製剤

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

この発明は薬物とカルボキシビニルポリマーまたはその塩類を含有することからなるゲル層形成型徐放性製剤に関するものである。

徐放性製剤は、薬効を長時間維持でき、最高血中濃度を抑えることにより副作用の発現を防止し、患者の服用回数を減らす等の目的で医薬品製造分野で利用される。

[従来技術および発明が解決しようとする問題点]

従来よりワックスのような水に不溶性の物質を

用いた徐放性製剤などがあるが、in vitroの溶出試験で徐放的溶出パターンが得られても、実際に生体に投与した場合には、消化管内の移動速度の問題などから、薬物を吸収部位に長く滞めることができないために十分な効果を得られなかった。また製剤的にも薬物の溶出を制御するために種々の添加剤を多く必要とするため、投与量の多い薬物などでは製剤が大きくなり、服用に困難が生じるなどの問題点があった。

[問題点を解決するための手段]

この発明の発明者らは、上記の問題点を克服する目的で鋭意研究した結果、塩基性薬物とカルボキシビニルポリマーを打錠してできる錠剤が水存在下でカルボキシビニルポリマーが塩基性薬物で中和されてゲル層を形成し、また酸性薬物についてはカルボキシビニルポリマーの塩類と打錠してできる錠剤が水存在下でゲル層を形成し、いずれの場合にも薬物の溶出を制御することができ、ゲルの粘膜付着性により錠剤の消化管移動も遅延されるため、薬物の吸収量を低下させずに血中濃度



を持続できることを見出してこの発明を完成した。

この製剤に適用できる塩基性薬物としては、例えばエモルファゾン、カルバマゼピン、ベンヘバゾン、メピリゾール、グラフェニン、オキシフェンブタゾン、ケトフェニルブタゾン、フェニルブタゾン、イソプロピルアンチピリン、アンチピリン、チアミド、ベンジダミン、チノリジン、メプロバメイト、ヒドロキシジン、カルビプラミン、オピブラモール、クロルプロチキセン、クロベンチキソール、ゾテピン、カフェイン、ピンドロール、3,4-ジヒドロ-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-エチル-3-メチル-4-(2,4,6-トリメチルフェニルイミノ)-2(1H)-ピリミジノン(実施例参照)、レセルピン、レシナミン、デセルビジン、メトセルビジン、メブタメート、ラベタロール、ジピリダモール、ニフェジピン、イモラミン、ニカルジピン、ジルチアゼム、テオフィリン、スルビリド、シメチジン、ラニチジン、メトクロプラミド、抗生物

の滑沢剤(例えばステアリン酸マグネシウム等)とを混合し、常法に従って打錠するか、または一旦スラッグとし、粉碎、篩過した後常法に従って打錠するか、またはカプセルに充填する等の方法により製造することができる。

本発明のゲル層形成型徐放性製剤中のカルボキシビニルポリマーまたはその塩類の組成割合は通常1~80%であるが、これに限定されるものではなく、用いる薬物の投与量および目的とする持続時間等から適宜定めることができるが、一般にカルボキシビニルポリマーまたはその塩類の組成割合を増すことにより製剤からの薬物の溶出を遅延させることができる。

本発明のゲル層形成型徐放性製剤は、薬物とカルボキシビニルポリマーまたはその塩類および少量の滑沢剤とで製剤化できるため、従来の徐放性製剤に比べて製造法が簡便であり、また投与量の多い薬物であっても小型な徐放性製剤をつくることできるという利点を有するが、上記成分の他にこの分野で通常用いられる賦形剤(例えば

質製剤(例えばテトラサイクリン系等)等が挙げられ、酸性薬物としては例えばトラニラスト、抗生物質製剤[例えばペニシリン系、セファロスポリン系(例えば7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸)(実施例参照)等]等が挙げられる。

ここで用いられるカルボキシビニルポリマーはカルボキシ基を多数有する水溶性ポリマーで、主としてアクリル酸の共重合体であり例えばカーボボール(商標、B.F.グッドリッチ・ケミカル社製)、ハイビスフコー(商標、和光純薬工業株式会社製)等がある。

またカルボキシビニルポリマーの塩類はカルボキシビニルポリマーに塩基(例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アンモニア、アルカノールアミン、塩基性アミノ酸等)を作用させて塩を形成させることによって得られる。

この発明のゲル層形成型徐放性製剤は、薬物とカルボキシビニルポリマーまたはその塩類と常用

乳糖、白糖、マンニット、各種デンプン類等)、結合剤(例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン等)、崩壊剤(低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等)、糖衣剤、フィルムコート剤等を加えて製剤化してもよい。

本発明において、もし用いる薬物がきわめて難溶性であり、そのまま用いたのでは血中への吸収が不充分であると考えられる場合には、あらかじめ薬物を易溶性の固溶体等に通してもよい。

この固溶体は例えば薬物を水溶性高分子(例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース)中に均一に分散させることによって製造される。

#### [実施例]

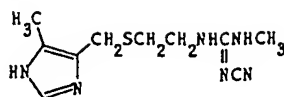
以下この発明を実施例に従って説明する。

実施例中で用いられる主薬の化学名と構造式を以下に示す。

1) 実施例中の名称:

一般名: シメチジン(抗潰瘍剤)

構造式:



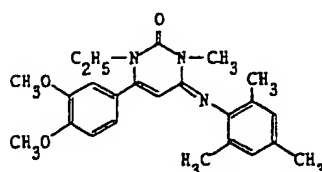
2) 実施例中の名称:

ピリミジンA物質(強心剤)

化学名:

3,4-ジヒドロ-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-エチル-3-メチル-4-(2,4,6-トリメチルフェニルイミノ)-2(1H)-ピリミジノン

構造式:



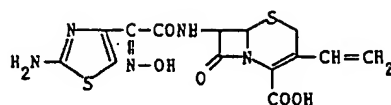
3) 実施例中の名称:

セファロsporin A物質(抗生物質)

化学名:

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸

構造式:

実施例1

シメチジン(5g)とカーボボール940(2.5g)およびステアリン酸マグネシウム(0.0375g)を混合し、常法により打錠した後、粉碎し、42メッシュ通過粒とする。

このようにして製した粒(5g)をとり再度打錠して錠剤を得る。

この錠剤は一錠あたり以下の組成を有する。

シメチジン	200mg
カーボボール940	100mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
	<hr/> 301.5mg

実施例2

シメチジン(5g)とカーボボール940(0.625g)とコーンスターチ(1.875g)およびステアリン酸マグネシウム(0.0375g)を混合し、常法により打錠した後、粉碎し、42メッシュ通過粒とする。このようにして製した粒(5g)をとり再度打錠して錠剤を得る。

この錠剤は一錠あたり以下の組成を有する。

シメチジン	200mg
カーボボール940	25mg
コーンスターチ	75mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
	<hr/> 301.5mg

実施例3

実施例2と同様にして一錠あたり以下の組成を有する錠剤を得る。

シメチジン	200mg
カーボボール940	10mg
コーンスターチ	90mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
	<hr/> 301.5mg

実施例4

ピリミジンA物質(2g)を、エタノール(40g)に溶解し、この溶液中にヒドロキシプロピルメチルセルロース(10g)を加えて練合する。この練合物を50°Cで12時間真空乾燥した後、粉碎する。

このようにして製したピリミジンA物質含有固形体粒(6g)をとり、カーボボール940(1.5g)とコーンスターチ(1g)およびステアリン酸マグネシウム(0.05g)を混合し、常法により打錠して錠剤を得る。

この錠剤は一錠あたり以下の組成を有する。

ピリミジンA物質	10mg
カーボボール940	15mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	50mg
コーンスターチ	10mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg
	<hr/> 85.5mg

実施例 5

水酸化ナトリウム(2.4g)をメタノール(19.2g)に溶解した後、カーボボール940(6g)を加え分散させ濾過し、一晚真空乾燥した後、42メッシュ通過粒とする。

このようにして製したカーボボール940ナトリウムの粒(3.5g)にセファロsporin A物質(5.065g)およびステアリン酸マグネシウム(0.1g)を混合し、常法により打錠して錠剤を得る。

この錠剤は一錠中以下の組成を有する。

セファロsporin A物質	101.3mg
(含量98.7%)	(100mg力価)
カーボボール940	
ナトリウム	70mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
	173.3mg

[発明の効果]

以下、本発明の効果を示すために代表的な試験結果を挙げる。

表 1

	溶 出 率(%)			
	0.25hr	0.5 hr	1 hr	2 hr
試験錠剤 A	4.5	6.0	10.8	18.1
試験錠剤 B	5.3	8.4	15.9	27.0
試験錠剤 C	6.1	10.5	19.7	35.5
対 照 錠 剤	100.0	—	—	—

溶 出 率(%)				
3 hr	4 hr	6 hr	8 hr	10hr
25.7	31.2	44.0	57.4	71.4
36.3	46.9	64.2	80.5	94.2
50.4	67.5	102.6	101.8	—
—	—	—	—	—

吸収排泄試験試験例 1

一夜絶食した1群5頭の雄性ビーグル犬に前記の試験錠剤Aおよび以下に組成を示す対照錠剤をそれぞれ1錠(いずれもシメチジンとして200mgを含有)ずつ水30mlとともに経口投与し、経時的に血液を採取し、シメチジンの全血中濃度を高速

試験錠剤A：前記実施例1で得られた錠剤

(1錠中シメチジン200mgを含有する)

試験錠剤B：前記実施例2で得られた錠剤

(1錠中シメチジン200mgを含有する)

試験錠剤C：前記実施例3で得られた錠剤

(1錠中シメチジン200mgを含有する)

試験錠剤D：前記実施例4で得られた錠剤

(1錠中ピリミジンA物質10mgを含有する)

試験錠剤E：前記実施例5で得られた錠剤

(1錠中セファロsporin A物質100mg力価を含有する)

対照錠剤：後 述

(1錠中シメチジン200mgを含有する)

溶出試験試験法

第10改正日本薬局方溶出試験法パドル法

(第2液、900ml、37°C、100r.p.m)

試験結果

表1に溶出試験結果を示す。

液体クロマトグラフィーにより測定した。

対照錠剤の組成

シメチジン	200mg
カルボキシメチル	
セルロースカルシウム	10mg
ポリビニルピロリドン	6.7mg
トウモロコシデンプン	7.3mg
結晶セルロース	54mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
ラウリル硫酸ナトリウム	0.5mg
ヒドロキシプロピル	
メチルセルロース2910	4.4mg
酸化チタン	2mg
マクロゴール6000	0.6mg
	287mg

試験結果

表2に各時点におけるシメチジンの全血中濃度および全血中濃度時間曲線下面積(AUC)をビーグル犬5頭の平均値±標準誤差として示す。

表 2

	全血中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )			
	0.25hr	0.5 hr	1 hr	1.5 hr
試 験 錠 剤 A	—	0.9 $\pm 0.1$	1.8 $\pm 0.2$	—
対 照 錠 剤	4.5 $\pm 2.2$	10.2 $\pm 2.0$	11.0 $\pm 0.6$	9.0 $\pm 0.6$

全血中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )						
2 hr	4 hr	6 hr	8 hr	10hr	12hr	24hr
2.5 $\pm 0.3$	2.9 $\pm 0.4$	2.9 $\pm 0.7$	2.4 $\pm 0.7$	1.6 $\pm 0.3$	0.9 $\pm 0.3$	0.1 $\pm 0.1$
7.4 $\pm 0.4$	3.2 $\pm 0.2$	1.4 $\pm 0.2$	—	—	—	—

A U C ( $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{hr}$ )
32.2 $\pm 5.8$
32.0 $\pm 2.3$

表 3

	血清中濃度 ( $\text{ng}/\text{ml}$ )				
	0.25hr	0.5hr	1 hr	2 hr	3 hr
試 験 錠 剤 D	32 $\pm 11$	41 $\pm 15$	54 $\pm 8$	93 $\pm 15$	136 $\pm 2$
対 照 水 溶 液 A	524 $\pm 63$	440 $\pm 115$	182 $\pm 58$	52 $\pm 12$	—

血清中濃度 ( $\text{ng}/\text{ml}$ )					A U C ( $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{hr}$ )
4 hr	6 hr	8 hr	10hr	12hr	
88 $\pm 21$	44 $\pm 12$	33 $\pm 7$	28 $\pm 4$	29 $\pm 1$	665 $\pm 56$
38 $\pm 10$	18 $\pm 10$	—	—	—	604 $\pm 96$

試験例 3

一夜絶食した1群4頭の雄性ビーグル犬に前記の試験錠剤Eと以下に示す対照水溶液B(いずれもセファロスポリンA物質として100mg力価を含有)を経口投与し、経時的に血液を採取し、セファロスポリンA物質の血清中濃度を高速液体ク

試験例 2

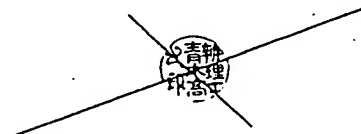
一夜絶食した雄性ビーグル犬に前記の試験錠剤Dと、以下に示す対照水溶液A(いずれもピリミジンA物質として10mgを含有)を経口投与し、経時的に血液を採取し、ピリミジンA物質の血清中濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。なお試験錠剤Dは水30mlとともに投与した。また試験例数は試験錠剤Dについては3頭、対照水溶液Aについては6頭であった。

(対照水溶液Aの調製)

ピリミジンA物質100mgを0.1N塩酸で溶解後、蒸留水で100mlとする。

試験結果

表3に各時点におけるピリミジンA物質の血清中濃度およびAUCを試験錠剤Dについては3頭の、対照水溶液Aについては6頭の平均±標準誤差として示す。



ロマトグラフィーにより測定した。

なお、錠剤Eは水30mlとともに投与した。

(対照水溶液Bの調製)

セファロスポリンA物質500mg力価を2%炭酸水素ナトリウム水溶液少量で溶解後、蒸留水で50mlとする。

試験結果

表4に各時点におけるセファロスポリンA物質の血清中濃度およびAUCをビーグル犬4頭の平均値±標準誤差として示す。

表 4

	血清中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )				
	0.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr
試 験 錠 剤 E	0.9 $\pm 0.5$	2.2 $\pm 0.9$	4.6 $\pm 1.6$	8.1 $\pm 2.7$	13.5 $\pm 3.6$
対 照 水 溶 液 B	3.6 $\pm 1.6$	13.3 $\pm 3.3$	21.7 $\pm 3.3$	23.0 $\pm 4.0$	20.2 $\pm 3.4$

血清中濃度( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )				A U C ( $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{hr}$ )
6 hr	8 hr	10hr	24hr	
15.7 $\pm 3.1$	12.7 $\pm 2.2$	9.9 $\pm 2.4$	1.7 $\pm 0.6$	182.6 $\pm 34.2$
15.0 $\pm 3.0$	9.1 $\pm 2.1$	6.9 $\pm 1.8$	1.0 $\pm 0.3$	196.7 $\pm 40.6$

溶出試験の結果から本発明のゲル層形成型徐放性製剤は薬物を一定速度で徐々に溶出させることができ、カーボボール940の量を変えることによって溶出速度を任意に変化させ得ることがわかる。

また、吸収排泄試験の結果から、本発明のゲル層形成型徐放性製剤は通常の錠剤や水溶液投与と比較して薬物の吸収量を低下させずに血中濃度を長時間持続化できることがわかる。

以上のように本発明のゲル層形成型徐放性製剤は種々のきわめてすぐれた効果を有しており、従来技術の有していた種々の問題点を解決したものである。